

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1910-1911 — N° 30

Travail de la clinique des maladies cutanées et syphilitiques
de l'Antiquaille et du Laboratoire de
Parasitologie de la Faculté de Médecine de Lyon.

VALEUR CLINIQUE
DE LA
RÉACTION DE BAUER-STERN

ÉTUDE COMPARATIVE
AVEC LA RÉACTION DE WASSERMANN

THÈSE

PRÉSENTÉE

À LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 8 Décembre 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Maurice BONJEAN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE.

NÉ LE 4 JANVIER 1888 A LANGRES (HAUTE-MARNE).

MACON

PROTAT FRÈRES, IMPRIMEURS

1910

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1910-1911 — N° 30

Travail de la clinique des maladies cutanées et syphilitiques
de l'Antiquaille et du Laboratoire de
Parasitologie de la Faculté de Médecine de Lyon.

VALEUR CLINIQUE
DE LA
RÉACTION DE BAUER-STERN

ÉTUDE COMPARATIVE
AVEC LA RÉACTION DE WASSERMANN

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 8 Décembre 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

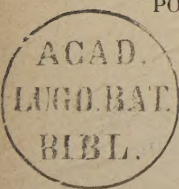
Maurice BONJEAN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE.
NÉ LE 4 JANVIER 1888 A LANGRES (HAUTE-MARNE).

MACON

PROTAT FRÈRES, IMPRIMEURS

1910



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ..... DOYEN.
J. COURMONT..... ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVÉAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER,
TRIPPIER, CAZENEUVE, LÉPINE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. TEISSIER. ROQUE. BARD.
Cliniques chirurgicales.....	MM. PONCET. JABOULAY.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	FABRE.
Clinique ophtalmologique.....	ROLLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	NICOLAS.
Clinique des maladies mentales.....	PIERRET.
Clinique des maladies des enfants.....	WEILL.
Clinique des maladies des femmes.....	POLLOSSON (A.).
Physique médicale.....	CLUZET.
Chimie médicale et pharmaceutique.....	HUGOUNENQ.
Chimie organique et Toxicologie.....	MOREL.
Matière médicale et Botanique.....	BEAUVISAGE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	GUIART.
Anatomie.....	TESTUT.
Anatomie générale et Histologie.....	RENAUT.
Physiologie.....	MORAT.
Pathologie interne.....	COLLET.
Pathologie et Thérapeutique générales.....	X...
Anatomie pathologique.....	PAVIOT.
Médecine opératoire.....	POLLOSSON (M.).
Médecine expérimentale et comparée.....	ARLOING.
Médecine légale.....	LACASSAGNE.
Hygiène.....	COURMONT (J.).
Thérapeutique.....	PIC.
Pharmacologie.....	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.....	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.....	LANNOIS.
Pathologie externe.....	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.....	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.....	MM. BARRAL,	agrégé.
Propédeutique chirurgicale.....	BÉRARD,	—
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN	—
Chirurgie infantile.....	NOVÉ-JOSSERAND,	—
Accouchements.....	COMMANDEUR,	—
Matière médicale.....	MOREAU.	—
Embryologie.....	REGAUD,	—
Anatomie topographique.....	PATEL,	—
Botanique.....	BRETIN.	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
SAMBUC.	LÉPINE (J.).	LATARJET.	MOURIQUAND.
REGAUD.	LESEUR.	BRETIN.	ARLOING (F.).
COMMANDEUR.	Étienne MARTIN.	LERICHE.	GUILLEMARD
GAYET.	LAROYENNE.	THÉVENOT.	
NEVEU-LEMAIRE.	VORON.	TAVERNIER.	
PATEL.	NOGIER.	CADE.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. NICOLAS, Président ; GUIART, Assesseur,
MM. NEVEU-LEMAIRE et F. ARLOING, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

Médecin-major de 1^{re} classe en retraite,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MON ONCLE, LE DOCTEUR JOYEUX

Médecin Consultant à Bourbonne-les-Bains.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. NICOLAS

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques,
Médecin des Hôpitaux.

Il nous a confié ce travail, et nous n'oublierons pas l'accueil aimable que nous avons toujours reçu dans son service. Nous sommes heureux de lui exprimer ici notre bien vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GUIART

Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine.

Son laboratoire nous a été grand ouvert; nous y avons effectué nos recherches dans les meilleures conditions; Qu'il nous permette de lui témoigner notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR

LE MÉDECIN-MAJOR DE 1^{re} CLASSE MARTIN

Major de l'École du Service de Santé Militaire.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ

ET DE L'ÉCOLE

DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

AVANT-PROPOS

Le diagnostic précoce de la syphilis a acquis, de nos jours, une importance capitale, du fait de l'apparition dans la thérapeutique, de nouvelles méthodes dites abortives, qu'il s'agisse de la méthode mixte : hectine mercure du professeur Hallopeau, ou de la récente et déjà célèbre préparation d'Ehrlich, le bichlorhydrate de dioxydiamido-arsenobenzol.

La recherche du tréponème à l'ultramicroscope est un moyen précieux de diagnostic dans les accidents primaires ou secondaires : par contre, elle n'est d'aucune utilité clinique dans les accidents tertiaires ou dans les complications viscérales.

Or, nombreuses sont les affections à la base desquelles se trouve une ancienne syphilis, connue, dissimulée ou ignorée, et il est d'un intérêt primordial pour le clinicien d'être fixé sur l'étiologie et la nature de l'affection qu'il doit traiter, pour poser avec certitude son diagnostic et instituer la thérapeutique appropriée.

Mais, s'il est impossible, dans les affections anciennes, de retrouver et de mettre en évidence l'agent qui les a causées, nous pouvons, par contre, dans les humeurs du sujet atteint, déceler ses manifestations.

« De même, a dit Ch. Richet, qu'il y a chez chaque individu le souvenir psychologique des faits particuliers qui se sont présentés jadis à sa conscience, de même, il y a chez

lui le souvenir humoral de toutes les injections et infections antécédentes. »

C'est dans les humeurs que Bordet et Gengou recherchent les traces d'une infection. Le principe de leur méthode biologique a été appliqué au diagnostic de la syphilis par Wassermann, Neisser et Brück. La réaction de Wassermann donne de précieux renseignements au clinicien : mais sa grande complexité en restreint l'usage. Aussi a-t-on cherché à lui substituer des procédés simplifiés, basés sur le même principe.

Le procédé employé par Bauer et Stern, et étudié dans plusieurs laboratoires, en particulier à l'Institut Pasteur, par MM. Levaditi et Latapie, fera l'objet de cette étude.

Nous verrons comment il dérive de la réaction de Wassermann, étudierons sa technique et examinerons sa valeur en comparant les résultats qu'il donne à ceux de la méthode de Wassermann, sur 120 cas cliniques provenant des différents services des Hospices de Lyon.

Nous n'aurons garde d'oublier combien ce travail nous a été facilité par l'expérience de MM. Ch. Garin et Ch. Laurent, internes des hôpitaux, préparateurs au Laboratoire de Parasitologie. Nous les remercions de leurs précieux conseils.

M. le Médecin-major Job, Répétiteur à l'École du Service de Santé Militaire, a droit à toute notre reconnaissance pour l'inaltérable amabilité avec laquelle il nous a toujours accueilli et a mis à notre disposition ses connaissances et ses documents.

Que M. le Médecin-major Marotte veuille bien croire à l'assurance de notre respectueuse gratitude. Il nous a faci-

lité la préparation du concours d'entrée à l'École, et s'est toujours intéressé à nous.

M. le Médecin-major Roussel nous a traité avec la plus grande bonté durant notre année de séjour au Régiment. Nous ne l'oublions pas et lui adressons l'expression de nos plus sincères remerciements.

A notre excellent camarade, le Dr Accolas, un cordial merci, pour l'obligeant concours de son crayon.

CHAPITRE PREMIER

THÉORIE DE LA RÉACTION DE WASSERMANN. SA TECHNIQUE. LES DIFFÉRENTS PROCÉDÉS DE SIMPLIFICATION.

Il nous paraît indispensable, avant d'aborder l'étude de la réaction de Wassermann et des procédés qui en dérivent, de rappeler le principe de la méthode biologique de Bordet-Gengou et d'étudier les facteurs des réactions humérales.

Ces notions essentielles ont été exposées dans maints ouvrages et maints articles (P. Courmont, *Traité de Pathologie générale*; A. Delille, Bordet, Gengou, Joltrain, Mauriac, Hallion, Beaussart) : aussi nous efforcerons-nous d'être bref.

« Lorsqu'une cellule étrangère ou une substance « albuminoïde dérivant d'une cellule vivante est introduite dans un organisme, il se produit dans ses « humeurs, des *anticorps*, destinés à détruire, neutraliser, précipiter, agglutiner ces corps étrangers » (P. Courmont).

L'élément étranger est appelé *antigène*.

La substance réactionnelle, l'anticorps, est spécifique, et correspond à un antigène déterminé : elle ne préexiste pas dans le sérum, et n'y fait son apparition qu'après l'introduction de l'antigène dans l'organisme. Elle n'est détruite qu'à la température de 64° et résiste au vieillissement.

Tout sérum sain contient une substance banale, l'*alexine*, *complément* ou *cytase* qui s'y trouve normalement, est détruite par le chauffage à 56°, l'agitation, et disparaît du sérum 48 heures environ après l'issue du sang de l'organisme. Quel est le mode de réaction de ces éléments, les uns sur les autres ?

Le complément se fixe sur l'antigène, grâce à l'anticorps spécifique, qui sert de trait d'union (*Amboceptor* de Levaditi, *Zwischenkörper* d'Ehrlich). L'anticorps agit à la façon d'un mordant, en sensibilisant l'antigène à l'action du complément, suivant la comparaison de Bordet qui donne à l'anticorps le synonyme de *sensibilisatrice*.

Dans un mélange antigène, anticorps spécifique et complément, il se produira une bactériolyse, hémolyse, cytolyse ou neutralisation, selon que l'antigène sera un microbe, un globule rouge, une cellule quelconque ou une toxine.

Pour réaliser la fixation du complément sur l'antigène, deux conditions sont nécessaires : présence d'un anticorps spécifique et présence de complément. Or, on peut priver un sérum de son complément par le chauffage à 56°, durant une demi-heure. Un tel sérum est dit *inactivé* : il peut être réactivé par l'adjonction de complément libre, c'est-à-dire de sérum frais d'un animal sain ; la fixation de ce complément nouveau sur l'antigène pourra s'effectuer de même.

Si, par exemple, on injecte à un lapin des hématies de mouton, le sérum du lapin deviendra, en peu de temps, apte à détruire *in vitro*, c'est-à-dire hémolyser les globules rouges du mouton. En effet, il s'est déve-

loppé, dans le sérum du lapin, du fait de l'injection d'hématies de mouton, des substances réactionnelles, des *hémolysines* en l'espèce, qui, se fixant sur les globules de l'animal étranger, les rend aptes à être détruits par le complément : le sérum, ainsi préparé, est dit *anti-mouton*. Mais si l'on inactive le sérum du lapin rendu hémolytique pour les hématies de mouton, c'est-à-dire si on le prive de son complément par le chauffage à 56°, il ne pourra détruire in vitro ces hématies. Que l'on ajoute à ce sérum inactivé un peu de sérum frais, et l'hémolyse aura lieu, puisque ce sérum frais aura fourni le complément indispensable à la destruction de l'élément étranger.

Connaissant les facteurs qui interviennent dans la méthode de Bordet-Gengou, étudions la marche de la réaction. Il serait difficile d'en donner une idée plus claire, que MM. Nicolas et Moutot dans leur étude sur les procédés de diagnostic de la syphilis (*Journal Médical Français*, 15 avril 1910) :

« Si l'on met en présence un antigène, l'anticorps
« spécifique et du complément, dans des proportions
« déterminées, tout ce complément est fixé dans ce
« système, annihilé, et ne peut intervenir dans aucun
« autre système. La combinaison fixée sera stable.

« Si l'on ajoute ensuite des hématies de mouton et
« du sérum de lapin anti-mouton inactivé, il ne pourra
« y avoir hémolyse, car le complément a été fixé sur
« l'antigène, grâce à l'anticorps spécifique.

« Le complément est placé entre les deux systèmes
« (système de l'antigène et système hémolytique). Il
« se fixe sur l'antigène, s'il se trouve dans le sérum

« examiné, des anticorps spécifiques (et alors l'hémo-
« lyse ne peut avoir lieu). Il se fixe sur les hématies,
« si l'anticorps ne correspond pas à l'antigène (et
« alors l'hémolyse se produira). Le système hémoly-
« tique est le véritable réactif indicateur de la fixa-
« tion. »

Un exemple, emprunté à l'électricité dynamique fixera les idées sur le mécanisme de la réaction de Bordet-Gengou.

Soit une bille d'acier C, suspendue par un fil, à égale distance de deux électro-aimants A et B, égaux en puissance.

1^o Faisons passer le courant dans le groupe A : la bille d'acier sera attirée par le noyau doux A' et se fixera à lui.

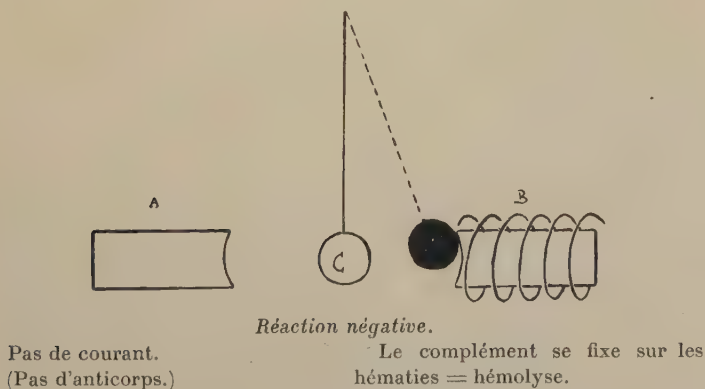
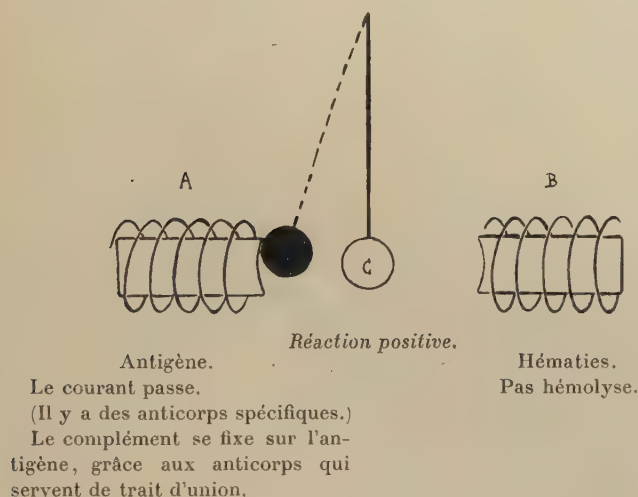
Sans cesser de faire passer le courant en A, faisons passer en B un courant de même intensité. L'électro-aimant B n'exercera sur la bille d'acier aucune action, la force attractive du fer doux B', agissant moins puissamment sur cette bille, par suite de l'éloignement, que la force attractive du noyau A' (Loi de Coulomb).

2^o Mais, si le courant ne passe pas en A, et passe en B, la bille sera attirée par le fer doux B' et se fixera à lui.

Il en est ainsi dans la réaction de Bordet-Gengou : le complément est représenté par la bille d'acier. Il se fixe sur l'antigène (fer doux A') s'il se trouve dans le sérum suspect des anticorps spécifiques (si le courant passe dans la bobine A). Par suite, étant fixé sur l'antigène, il ne peut ultérieurement agir sur les hématies (fer doux B'), malgré l'action favorisante de

l'ambocepteur hémolytique (courant dans la bobine B).

Mais, si les anticorps spécifiques font défaut dans le sérum (absence de courant en A), le complément se fixera aux hématies (fer doux B'), grâce à l'ambocepteur hémolytique (passage du courant en B), et l'hémolyse se produira.



Tel est le principe de la méthode de Bordet-Gengou ou de la déviation du complément : il a été appliqué

par Widal au séro-diagnostic de la fièvre typhoïde : on utilise encore cette méthode pour le diagnostic de l'actinomyose, de l'échinococcose. L'antigène est représenté alors par des cultures de bacilles d'Eberth ou de *Discomyces bovis*.

Wassermann, Neisser et Brück ont appliqué le principe de Bordet-Gengou au diagnostic de la syphilis, « ce type le plus achevé des septicémies humaines, et le plus remarquable exemple de parasitisme latent » (professeur Gaucher).

Mais il était impossible d'avoir un antigène pur, le tréponème n'ayant pu encore être cultivé de façon certaine *in vitro* : Wassermann et ses collaborateurs utilisèrent le foie de fœtus hérédosyphilitique, organe littéralement bourré de tréponèmes, dont un extrait aqueux tient le rôle d'antigène.

Cette modification mise à part, la marche de la réaction de Wassermann est identique à celle de la réaction de Bordet-Gengou.

Wassermann, Neisser et Brück admettaient que le tréponème provoquait, dans le sérum des syphilitiques, l'apparition d'anticorps spécifiques. Si donc, l'on mettait en présence : antigène, sérum de syphilitique et complément, le complément se fixait sur l'antigène à la faveur des anticorps spécifiques, servant de trait d'union. Par suite, si l'on ajoutait ultérieurement à ce mélange des hméaties de mouton et du sérum hémolytique inactivé, le complément fixé sur l'antigène ne pouvait réactiver l'ambocepteur hémolytique : en conséquence, l'hémolyse ne pouvait se produire.

Pour ces auteurs, la réaction était spécifique. De

nombreuses observations ultérieures ont réduit à néant cette hypothèse, et montré que le mécanisme intime de la réaction de Wassermann était autre que celui de la fixation du complément.

Levaditi et Marie montrèrent d'abord que l'on peut remplacer l'extrait de foie de fœtus hérédosyphilitique par de l'extrait de foie normal, qui ne renferme pas de tréponèmes : la fixation du complément s'effectue parfaitement sur cet antigène, lorsque le sérum examiné appartient à un organisme infecté par le tréponème. Le foie de fœtus hérédos-spécifique n'agit donc pas par les tréponèmes qu'il contient. Porges et Meier démontrèrent que les substances agissantes de cet antigène étaient constituées par des sels biliaires et la lécithine. Ils utilisèrent avec succès la lécithine comme antigène.

Puis, Levaditi et Yamanouchi constatèrent la solubilité dans l'alcool de ces substances actives (lécithines et sels biliaires) extraites du foie de fœtus hérédosyphilitique. Porges et Meier, Landsteiner, Müller et Pötzl firent la même observation. Or, les antigènes véritables ne sont pas solubles dans l'alcool.

Levaditi et Yamanouchi utilisent les sels biliaires (taurocholate et glycocholate de soude) à la place d'extrait de foie hérédos-spécifique : Sachs et Altmann se servent d'oléate de soude, et Hecht d'extrait de cœur de cobaye, qui agit par les sels biliaires qu'il contient.

La liste est longue des préparations que l'on a substituées à l'antigène de Wassermann : tous les éléments renfermant de la lécithine ou des sels biliaires peuvent être employés.

Il faut conclure de tous ces faits que l'antigène de Wassermann n'est pas spécifique, puisque la réaction s'effectue, lorsqu'on le remplace par des sels biliaires; il n'agit donc pas par les tréponèmes qu'il contient, mais par les substances chimiques que l'on peut en extraire.

D'autre part, Levaditi et Marie constatèrent que les tréponèmes contenus dans le foie hérédo-spécifique ne sont ni agglutinés, ni détruits lorsqu'ils sont en présence de liquide céphalo-rachidien ou de sérum de syphilitiques. Or, les éléments microbiens ordinaires sont détruits, selon le phénomène décrit par Pfeiffer, lorsqu'ils se trouvent en présence du sérum d'un organisme infecté par eux. Levaditi et Marie concluent donc que les substances actives, mises en évidence par Wassermann et Plaut dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux, n'étaient pas de véritables anticorps. Après l'antigène, les anticorps syphilitiques perdaient donc leur caractère de spécificité.

Nous sommes loin de la conception primitive de Wassermann, qui identifiait le principe de sa méthode à celui de la réaction de Bordet-Gengou.

A l'heure actuelle, il faut admettre, avec Levaditi, que le virus syphilitique agit sur les organes hématopoïétiques, la peau, les muqueuses, et met en liberté des substances (globulines) qui, s'accumulant dans le torrent circulatoire, rendent le sérum infecté plus facilement précipitable que le sérum normal.

Ces substances, développées dans le sérum, jouissent d'une grande affinité pour les lipoides (les sels biliaires,

la cholestérine), et si l'on met en présence du sérum de syphilitique et des lipoïdes, il se produira un précipité colloïdal qui fixera le complément, comme l'ont montré Ehrlich et Landsteiner. Le complément ne se fixera donc sur l'antigène qu'en présence des globulines du sérum infecté par le virus syphilitique.

« En résumé, le tréponème provoquerait l'apparition dans l'organisme d'un pseudo-anticorps qui serait antilipoïde : si on le met en présence d'un lipoïde, le mélange anticorps-lipoïde dévie le complément » (Mauriac).

Telle est la conception que l'on se fait actuellement de la réaction de Wassermann. Quoi qu'il en soit, bien que, selon le mot de Levaditi, les principes qui provoquent cette réaction soient d'origine histogène, non bactériogène, les mêmes auteurs, qui ont contribué à lui faire perdre son caractère de spécificité absolue, s'accordent à reconnaître sa valeur pratique. Il est certain que cette réaction n'est pas spécifique au sens de celle de Bordet-Gengou, mais, quel que soit le mécanisme de la méthode, elle est susceptible de rendre de grands services au clinicien, heureux de s'adresser à elle dans les problèmes embarrassants.

Considérons maintenant la technique de la réaction de Wassermann.

TECHNIQUE DE LA RÉACTION DE WASSERMANN

Nous étudierons d'abord les éléments de la méthode, puis la marche de l'opération.

Nous avons vu qu'il faut mettre en présence : l'an-

tigène, les anticorps, le complément, le sérum hémolytique et les hématies de lapin.

Comment obtient-on tous ces éléments ?

1° *Antigène*. — On broye finement, et on lave de la poudre de foie de fœtus hérédo-syphilitique : on la fait dessécher durant 48 heures, dans des boîtes de Petri, sous une cloche abritant également un récipient d'acide sulfurique. On obtient ainsi une poudre brune : on la met macérer dans 30 fois son poids d'eau physiologique, pour obtenir un extrait aqueux, ou dans 30 fois son poids d'alcool absolu, pour avoir l'extrait alcoolique.

2° *Anticorps*. — Ils sont contenus dans le sérum des syphilitiques, obtenu après coagulation de 10 centimètres cubes de sang, pris par ponction dans une veine du pli du coude ou par ventouse scarifiée, après désinfection soigneuse de la peau.

Ce sérum est inactivé par chauffage à 56° durant une demi-heure.

3° *Complément*. — Il est contenu dans le sérum d'un cobaye saigné quelques heures avant l'expérience.

4° *Ambocepteur hémolytique*. — Obtenu en injectant à un lapin, à huit jours d'intervalle et à trois reprises environ, 8 à 10 centimètres cubes d'hématies de mouton lavées et centrifugées.

Trois semaines après la première injection, on prélève dans la veine marginale de l'oreille du lapin, quelques centicubes de sang, afin de s'assurer si le

sérum est hémolytique à des doses définies. Dans ce cas, on saigne le lapin et on chauffe à 56° le sérum pour l'inactiver : on le recueille dans des ampoules scellées et conservées à la glacière.

5° *Hématies de mouton.* — On recueille à l'abattoir, dans un flacon stérilisé, à perles de verre, du sang de mouton, que l'on défibrine par agitation durant 10 minutes environ ; on mélange cinq cmc. d'hématies lavées, avec 95 cmc. d'eau physiologique à 9 ‰ : on agite, pour réaliser une suspension homogène.

6° *Sérum physiologique* à 9 ‰.

Tels sont les éléments nécessaires à la réaction de Wassermann. Mentionnons encore que l'antigène doit être titré, afin que l'on soit assuré qu'il n'est pas spontanément hémolytique, ou dévie le complément à lui seul.

Les éléments étant ainsi préparés, on peut commencer la réaction.

Opération. — Chaque réaction comporte neuf tubes stérilisés, dans lesquels on dépose à l'aide de pipettes stérilisées, et dans des proportions déterminées :

1° L'antigène, le sérum à examiner, le sérum artificiel et le complément de cobaye.

On agite les tubes, et on les porte à l'étuve à 37° durant une heure et demie.

2° Puis on ajoute dans les tubes appropriés le système hémolytique : hématies de mouton en suspension à 5 ‰ et le sérum hémolytique inactivé.

On remet les tubes à l'étuve durant une demi-heure, et on lit les résultats.

Y a-t-il hémolyse dans les tubes 1, 2, 3 qui contiennent le sérum à examiner, le complément, l'antigène à doses croissantes, et l'indicateur coloré, le résultat est négatif.

L'hémolyse ne s'est-elle pas produite dans ces mêmes tubes, le résultat est positif.

Le tube 4, ne contenant pas d'antigène, doit être hémolysé complètement. De même les tubes 5, 6, 7 qui contiennent de l'antigène, sans sérum de malade.

Le tube 8, qui renferme sérum hémolytique et complément doit hémolyser.

Le tube 9 ne contenant que des globules et du sérum hémolytique, sans complément, ne doit pas hémolyser.

Telle est la technique de la réaction de Wassermann. On n'a pas de peine à se convaincre qu'elle est d'une très grande complexité et que les causes d'erreur, qui peuvent provenir des nombreuses manipulations qu'elle exige, sont multiples. C'est un gros inconvénient, sur lequel insista Blaschko, à la Société de Médecine Berlinoise (juin 1910).

L'exécution de la réaction de Wassermann est minutieuse, délicate, demande beaucoup de temps : « Elle ne peut être effectuée, disent MM. Nicolas et Moutot, que dans des laboratoires bien outillés, avec grandes centrifugeuses, étuves réglées à des températures différentes. »

Elle nécessite une longue habitude de l'opérateur, et Wassermann demande, avec Fornet, à ce qu'elle soit faite dans des « Laboratoires d'État » par des opérateurs s'y consacrant exclusivement.

De plus, les résultats qu'elle fournit, sont parfois difficiles à interpréter, à tel point que plusieurs observateurs peuvent ne pas s'entendre sur la lecture des réponses.

Il arrive souvent que l'hémolyse est plus ou moins complète dans tel ou tel tube, et on hésite à dire réaction positive ou négative. Freudenberg, toujours à la réunion de juin de la Société de Médecine Berlinoise, invite à la prudence dans l'interprétation des cas douteux, et déclare qu'une réaction douteuse doit être recommencée jusqu'à ce qu'elle donne un résultat net.

Michaelis voulait que l'on considérât comme négatives toutes les réactions incomplètes : Neisser était du même avis. Mais Citron s'éleva contre cette façon de voir, peu scientifique, de nature à faire perdre à la méthode son caractère de précision.

La discussion fut animée sur ce point si important, et l'on en vint à conclure qu'une réaction douteuse ne devait pas être formulée par un signe $+$ ou $-$, mais par le signe $\pm$; en outre, on devait faire des essais ultérieurs, jusqu'à ce qu'il n'y ait pas de doute possible dans la lecture des tubes.

Cette fréquence des cas douteux est un des gros reproches que l'on puisse adresser à la méthode de Wassermann; est-elle due au nombre des substances mises au contact les unes des autres, ou à des propriétés particulières des différents sérums? Nous ne saurions nous prononcer.

En résumé, il résulte des observations précédentes que la réaction de Wassermann est extrêmement

compliquée, ne peut être réalisée que dans des conditions particulières : en second lieu, les résultats qu'elle donne sont parfois douteux, ne récompensent pas l'expérimentateur de la peine qu'il a prise, et ne donnent aucune indication au clinicien.

Aussi, s'est-on efforcé de substituer à la méthode de Wassermann, des procédés moins complexes, d'une exécution plus facile, basés cependant sur le même principe.

Nous avons vu que les facteurs de cette réaction étaient : antigène, anticorps, complément, hématies et sérum hémolytique pour ces hématies, inactivé.

Or, le sérum humain normal contient des hémolysines naturelles pour les hématies du mouton. Comme il résulte des travaux de Bauer, si l'on met en présence de sérum humain normal des globules rouges de mouton, ceux-ci sont détruits, hémolysés *in vitro*. Il n'est pas besoin que des injections de sang de mouton aient été pratiquées à l'homme pour conférer à son sérum un pouvoir hémolytique artificiel : il existe dans le sérum humain des hémolysines pour les globules des espèces éloignées. Ces hémolysines sont en quantité minime, il est vrai, mais existent presque constamment. Nous n'avons constaté leur absence réelle que 4 fois sur 120 cas étudiés, soit une proportion de 3,3 %. Dans 97 cas sur 100, on peut compter sur leur présence.

Il est donc inutile de faire appel à des hémolysines artificielles : de là, deux avantages : on n'a plus à s'occuper de la préparation du lapin qui doit fournir le sérum hémolytique, opération toujours fastidieuse,

parfois fertile en mécomptes car le lapin peut succomber, si de grandes précautions n'ont été prises.

D'autre part, on supprime ainsi une cause d'erreur du Wassermann. Sa technique prévoit, en effet, l'emploi d'hémolysines artificielles, dont l'action vient se surajouter à celle des hémolysines normalement contenues dans le sérum humain. Les résultats ne pourraient-ils être erronés de ce fait ? Noguchi le pense, aussi a-t-il recours à l'emploi d'hématies humaines ; le sérum humain n'étant naturellement pas hémolytique pour ses éléments figurés, dans les conditions d'isotonie ordinaires, l'ambocepteur artificiel rendu hémolytique pour les globules rouges de l'homme, agit seul.

Un premier point est donc acquis : on peut supprimer l'ambocepteur hémolytique pour les hématies de mouton, le sérum humain fournissant les hémolysines pour ces hématies dans 97 $\frac{0}{100}$ des cas.

Tel est le principe de la méthode de Bauer, de celle de Foix (qui utilise les hématies du lapin).

En second lieu, le sérum humain contient une certaine quantité de complément. Ce complément est fragile, s'altère et disparaît après 48 heures, est détruit par une température de 56°.

Aussi devra-t-on utiliser le sérum frais, et sans l'avoir inactivé par le chauffage à 56°. De cette sorte, on sera en droit de compter sur la présence du complément, et l'on pourra se dispenser d'utiliser le sérum du cobaye. Tschernogubow, Hecht et M. Stern ont réalisé cette simplification dans leurs procédés.

Second point acquis : suppression du sérum de cobaye.

En combinant ces simplifications, on en arrive au procédé de Bauer et Stern qui emprunte au sérum à examiner, à la fois le complément et les hémolysines. Le lapin et le cobaye deviennent inutiles ; on n'a plus à se préoccuper de la préparation du sérum hémolytique, qui demande trois semaines au minimum, ni de la conservation de ce sérum. Il devient inutile de saigner un cobaye pour chaque séance d'expériences.

Enfin la technique de la réaction est très simplifiée, du fait de la suppression de deux éléments : les chances d'erreur provenant d'une manipulation compliquée sont, par conséquent, diminuées.

Étudions maintenant la technique de la réaction de Bauer-Stern.

CHAPITRE II

TECHNIQUE DE LA RÉACTION DE BAUER-STERN

La méthode de Bauer-Stern emploie donc les mêmes facteurs que celle de Wassermann : elle a l'avantage d'utiliser le complément et les hémolysines, naturellement contenus dans le sérum à examiner.

Représentons les éléments en présence dans les deux méthodes :

W = Antigène	—	Sérum du Malade	—	Complément	—	Ambocepteur hémolytique	—	Hématies
B = Antigène	—	Sérum du Malade					—	Hématies

Nous voyons que nous trouvons dans le sérum à examiner à la fois le complément, les hémolysines, et les substances antilipoïdes, qui contribuent à la fixation du complément en cas de syphilis.

Les éléments de la réaction de Bauer-Stern s'obtiennent comme pour le Wassermann.

L'antigène est un extrait aqueux ou alcoolique de foie de fœtus hérédito-syphilitique, contenant des tréponèmes, constatés à l'ultramicroscope : on peut en trouver dans le commerce.

Le sérum du malade est recueilli le jour ou la veille de l'expérience, par ponction d'une veine du pli du coude, avec une aiguille stérilisée, un peu plus forte qu'une aiguille de Pravaz : il est inutile de se servir d'une seringue de verre, pour effectuer la prise des 6 à 7 cmc. de sang nécessaires, car le transvasement de

la seringue au tube stérilisé, occasionne un brassage du sang, le rend mousseux et détermine la production d'un sérum teinté de rose, qui rend moins facile la lecture des résultats.

Si on utilise la seringue de verre, il est indiqué, pour éviter le brassage du sang, de ne pas le faire refluer par l'orifice de l'aiguille, mais au contraire de le laisser couler dans le tube par l'orifice du corps de pompe après avoir retiré le piston.

On dépose le tube incliné, et on recueille dans un petit tube étiqueté le sérum qui surnage après coagulation : ce sérum ne sera pas inactivé.

Les hématies de mouton proviennent du sang recueilli à l'abattoir, et défibriné par agitation dans un flacon à perles de verre.

On en fait une suspension à 5 pour 100, dans du sérum physiologique à 9 pour 1000.

Le sérum physiologique à 9 pour 1000 est stérilisé.

Les éléments ainsi préparés, on opérera de la façon suivante :

Chaque réaction nécessite trois petits tubes stérilisés.

Au moyen de pipettes stérilisées, on y dispose, suivant les proportions indiquées ci-dessous :

	cmc.
Tube 1 : Sérum du malade.....	0. 1
Sérum physiologique..	0. 2
Antigène.....	0. 1
Tube 2 : Sérum à examiner....	0. 1
Sérum physiologique..	0. 1
Antigène.....	0. 2
Tube 3 : Sérum à examiner....	0. 1
Sérum physiologique..	0. 3

Il va sans dire que l'on dispose chaque réactif dans les trois tubes à la suite, et que les pipettes sont nettoyées soigneusement après l'emploi de chaque réactif. Il est même préférable d'avoir une pipette spéciale pour chacun d'eux.

Les tubes sont agités, et portés à l'étuve durant une heure et demie.

On ajoute ensuite dans chaque tube, 1 dixième de centimètre cube de la suspension d'hématies de mouton.

On agite de nouveau, et on remet à l'étuve à 37° pendant une demi-heure.

On peut alors lire les résultats :

Résultats. — Le tube 3 doit toujours être hémolysé, c'est-à-dire son contenu doit être uniformément rosé, sans culot à la partie inférieure. En effet il n'y a en présence que les hématies de mouton et du sérum humain, normalement hémolytique pour elles, par l'action combinée de ses hémolysines naturelles anti-mouton, et de son complément.

Si les tubes 1 et 2 sont hémolysés, la réaction est négative, le complément n'ayant pu se fixer sur l'antigène, par suite de l'absence d'anticorps spécifiques dans le sérum examiné.

Mais si l'hémolyse ne s'est pas produite dans les tubes 1 et 2, la réaction est positive, car le complément ayant été fixé sur l'antigène grâce à l'action sensibilisante des anticorps spécifiques, n'a pu s'unir aux hémolysines anti-mouton pour détruire les globules rouges. Dans ce cas, un culot rougeâtre s'est formé par ceux-ci à la partie inférieure du tube.

Les tubes 1 et 2 donnent donc les résultats de la réaction : le tube 3 sert de témoin, il met en évidence la présence, dans le sérum examiné, d'hémolysines naturelles ; si ces hémolysines font défaut, l'hémolyse ne se produira pas, et le procédé de Bauer ne pourra être utilisé.

On ne devra pas tenir compte du résultat fourni par les tubes 1 et 2.

Nous devons dire que sur 120 cas, nous avons eu absence d'hémolyse huit fois. Nous discuterons plus loin, la cause des non-hémolyses.

Les résultats sont très rarement douteux, et on les lit avec facilité dans les tubes.

Étudions maintenant la valeur de la méthode de Bauer-Stern, en comparant les résultats qu'elle donne à ceux du Wassermann.

La méthode de Hecht ne diffère de celle de Bauer-Stern que par la nature de l'antigène, qui est constitué par de l'extrait de cœur de cobaye, au lieu d'extrait de foie de fœtus hérédosyphilitique.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Dans les 120 cas qui suivent, les deux méthodes ont été effectuées dans des conditions identiques, c'est-à-dire en même temps, et en utilisant le même antigène et les mêmes suspensions de globules de mouton.

Les cas étudiés proviennent des différents services des Hospices de Lyon, et les séro-diagnostic ont été pratiqués au laboratoire de Parasitologie de M. le professeur Guiart.

Nous les avons divisés en :

1^o Cas de syphilis certaine cliniquement (Primaire, secondaire, tertiaire) ;

2^o Cas d'affections parasymphilitiques (syphilis quaternaire) ;

3^o Cas de syphilis douteuse ;

4^o Cas cliniquement non syphilitiques ;
reproduisant la division faite par MM. Nicolas, Favre et Charlet, dans une étude sur les résultats comparés fournis par l'intradermo-réaction à la syphiline et le Wassermann (Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 12 avril 1910 ¹).

1. Une partie de ces résultats a déjà été publiée par MM. Garin et Laurent dans le *Journal de Physiologie générale* du 15 juillet 1910 et dans le *Lyon Médical* du 14 août 1910.

1° SYPHILIS CERTAINE.

	W	B
<i>Accidents primaires :</i>		
B.... Chancre de la lèvre inférieure, datant de six semaines.....	+	+
X.... Chancre du sillon balano-pré- putial. Pas d'accidents secon- daires.....	+	+
Des... Chancre de deux mois : pléiade ganglionnaire gauche. Lym- phite dorsale.....	—	—
Test.. Chancre. Lymphite dorsale. Tréponèmes à l'ultra-micro- scope.....	+	+
X.... Chancre douteux ; pas d'acci- dents secondaires.....	+	+
N.... Chancre du sillon, datant de six semaines.....	+	+
Br... Accident primaire vulvaire...	+	+
Ler... Chancre de six semaines.....	+	+

Accidents secondaires et syphilis héréditaire :

Po.... Malade ayant accouché d'un enfant atteint de pemphigus plantaire, n'ayant vécu que quelques heures.....	—	—
Dar... Leucoplasie buccale. Psoriasis des membres.....	—	+
Car... Syphilis impétigineuse typique de la face. Plaques ulcéreuses de la gorge.....	+	+

	W	B
Bal... Cicatrice de chancre. Condylomes plats des régions anales. Plaques muqueuses. Alopecie.....	+	+
Na... Roséole. Cicatrice de chancre du sillon.....	+	+
Der... Leucoplasie buccale. Chancre en 1909.....	+	+
Salv... Accidents buccaux. Chancre en 1909.....	+	+
La.... Leucoplasie. Roséole. Alopecie.	+	+
No.... Leucoplasie. Chancre en 1909.	+	+
Dog... Chapelet cervical de Ricord. Alopecie.....	+	+
Em... Syphilis psoriasiforme.....	+	+
Mic... Chancre deux mois avant le séro. Adénite inguinale gauche. Alopecie. Éruptions papuleuses des bourses.....	+	+
N.... Chancre sous-préputial. Lymphite dorsale. Roséole maculo-papuleuse.....	+	+
Pin... Syphilis ou psoriasis?.....	+	+
M.... Ancien chancre. 10 piqûres au HgI ² . T ^t aux pilules. Roséole.....	+	+
C. ... Chancre ancien du fourreau. Roséole.....	+	+
Mat... Chancre en février 1910. Adénite. Pas de roséole. Leucoplasie.....	—	+

	W	B
Ol... Leucoplasie buccale. Ancien chancre.....	+	+
Al... Chancre de la lèvre inférieure. Leucoplasie buccale. Roséole. Alopecie.....	+	+
Dor... Ancien chancre du sillon. Leucoplasie. Roséole.....	+	+
<i>Accidents tertiaires :</i>		
Bour.. Langue fissurée et leucoplasique. Ophtalmoplégie nucléaire externe droite.....	+	+
Boil.. Syphilis gommeuse, datant de 4 ans.....	+	Pas hémolyse.
Pal... Hémiplegie chez un jeune homme ayant des antécédents syphilitiques.....	+	+
Bov... Accident primaire, il y a 15 mois. Syphilis cérébrale tertiaire.....	+	+
Grol.. Tumeurs multiples, régressant par le traitement mercuriel..	+	+
Ber... Dysphonie. Crises d'étouffement nocturnes. Cornage. Tumeur de la corde vocale gauche. Amélioration par le traitement mercuriel.....	+	+
Ur.... Ulcère de jambe, sans antécédents connus.....	+	+
Lamb. Syphilis datant de 10 ans. Gommès multiples.....	+	+

	W	B
Duf... Hémiparésie... Ophtalmoplégie gauche chez jeune sujet. Chancre inconnu. A eu une roséole et alopecie.....	+	+
X..... Tumeur du tibia gauche guérie par le traitement mercuriel..	+	+
Pac... Epilepsie Bravais Jackson- nienne à gauche, avec hé- mispasme du facial supérieur et inférieur droit. Probable- ment d'origine spécifique...	+	+

Accidents quaternaires :

Ch.... P. G. et Tabes.....	—	—
Jal.... P. G.....	+	+
X..... P. G. et Tabes.....	—	+
Fa.... Syphilis connue. P. G.....	—	+
Ch... Tabes probable. Syphilis avouée.	+	+
Mus.. P. G.....	+	+
Mu... Tabes.....	+	+
Jac... P. G.....	+	+

2° CAS DE NON SYPHILIS.

Aub.. Chancre 4 jours après un coït.	—	—
Roc.. Chancre mou.....	—	—
X... Scarlatine.....	—	—
Rich.. Pleuro-pneumonie chronique..	—	—
Pou.. Mal de Pott dorsal avec para- plégie spasmodique.....	—	—

Pév..	Lupus érythémateux.....	—	—
Var..	Lèpre.....	—	—
Bel..	Scarlatine.....	—	—

3^e CAS DE SYPHILIS DOUTEUSE.

Mont..	Érythème polymorphe suspect.	—	—
Lour..	Paraplégie spasmodique à début brusque.....	—	—
Gard..	Paralysie flasque à début brusque. Pas de syphilis.....	—	—
Vern..	Névrite radiculaire sans gibbosité. Pas de syphilis avouée.	—	+
Dum..	Signes cavitaires du sommet gauche.....	—	—
Ros...	Tabes incipiens. Femme ayant eu 2 fausses couches.....	—	—
Hus...	Idiotie congénitale.....	—	Pas système
Vas...	Hémiplégie ancienne, à la suite d'un coma.....	—	—
Duc...	Anémie. Diabète.....	—	—
Gran	Amaurose. Crises épileptiformes. Œdème de la papille. Tumeur centrale.....	—	—
X...	Néphrite chronique. Angor pectoris. Pas de spécificité.	—	—
Gil...	Tachycardie paroxystique essentielle, améliorée par le traitement mercuriel.....	+	—
Bav...	Néphrite chronique. Insuffi-		

	W	B
sance aortique.....	+	+
Mol... Paraplégie spasmodique chez un jeune homme.....	+	+
Bou... Hématémèses.....	+	Pas hémolyse.
Dur... Foie paludéen. Subictère....	—	Pas hémolyse.
Aym... Syphilis datant de dix ans. Néphrite. Albuminurie. OE- dèmes.....	+	+
Bav... Tumeur du tibia.....	—	—
Laf... Dilatation des bronches.....	+	+
Rou... Signes cavitaires du sommet gauche.....	—	—
Ch... Dilatation des bronches. Pas de syphilis connue.....	—	—
Alev... Pseudo-asthme. Insuffisance aortique. Endocardite chro- nique.....	+	+
Dum... Néphrite.....	+	—
Bel... Pleurésie (Intra-dermo de M. Nicolas négative).....	—	—
Col... Rétrécissement aortique; pas de rhumatisme. Nie syphi- lis. Scarlatine.....	+	+
Poud.. Angor pectoris. Nie syphilis.	+	+
Bot... Aortite avec insuffisance aor- tique.....	+	+
Mon... Rétrécissement mitral pur Lésions cutanées suspectes.	+	—
Bugn.. Crises épileptiformes. Débilité mentale.....	—	—

	W	B
Par... Ulcérations à la vulve.....	+	+
Arb... Néphrite de nature indéterminée.....	+	—
Rel... Néphrite chronique, peut-être syphilitique.....	+	+
Pouz... Néphrite saturnine. Pas de spécificité.....	+	—
Aub... Cirrhose. Éthylisme. Argyll. Pas d'abolition des réflexes.	+	—
X... Probablement P. G.....	—	—
Del... Néphrite chronique.....	+	Pas hémolyse.
Roc... Néphrite et diabète.....	+	+
Vil... Néphrite chronique avec hypertension.....	—	+
Pan... Tumeur cérébrale probable. Onze grossesses à terme....	—	—
Bin... Sciaticque gauche.....	—	—
Del... Insuffisance aortique sans rhumatisme. Nie la syphilis..	+	+
Mar... ? (sang de 4 jours).....	+	Pas hémolyse.
Bot... Peut-être P. G. Syphilis il y a 20 ans.....	+	+
Pou... Néphrite chronique. Hémiplégie droite. Pas syphilis....	—	—
Lab... Aortite. Insuffisance aortique d'origine artérielle. Néphrite chronique.....	+	+
Br... Insuffisance aortique. Nie syphilis.....	—	—
W... Hémiplégie. Sa nature? Homme		

	W	B
de 48 ans.....	+	+
Duc... Hémiplégie.....	+	+
Pl... Tumeur de la crête tibiale....	—	—
Bel... Affection congénitale du cœur.	+	+
X... Angor. Œdème pulmonaire....	—	—
X... Céphalée. Vomissements. Mal de Bright.....	+	+
Fr... Récidive de cancroïde opéré en 1905.....	—	—
Pou... Fracture spontanée de la cla- vicule chez un homme de 25 ans. Ne se souvient pas d'avoir présenté d'accidents spécifiques.....	+	+
Pom... Insuffisance aortique. Pas d'his- toire de syphilis.....	—	—
X... Néphrite chronique.....	—	+
Don... Méningite?.....	+	+
X... Angor pectoris. Chancre il y a 30 ans.....	+	+
Bal... Méningite?.....	+	+
Leb... Paralysie avec contractures précoces. Albuminurie. Pas d'urée dans le liquide cépha- lo-rachidien.....	+	+
Ray... Aortite. Ancien rhumatisme..	—	—
Cred... Paraplégie spasmodique. Ba- binski. Pas d'histoire de syphilis.....	+	+
Ver... Coma. Hémiplégie gauche....	—	Non hémolyse

	W	B
Bri... Poumon chronique. Pas de bacille de Koch dans les crachats.....	+	+
Bil... Hémiplégie gauche à 38 ans.		
Albuminurie.....	+	Non hémolyse

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.

D'après les tableaux qui précèdent, nous pouvons nous faire une idée de la valeur de la réaction de Bauer-Stern. Nous examinerons d'abord sa valeur absolue, puis sa valeur comparée à celle du Wassermann, dans les différents cas envisagés :

Valeur absolue de la Réaction de Bauer-Stern.

1° SYPHILIS CERTAINE.

Période primaire : Sur 8 cas d'accidents primaires, provenant du service de clinique de M. le Professeur Nicolas, nous avons eu :

7 résultats positifs.

1 résultat négatif.

Soit une proportion de résultats positifs de 87 %.

Période secondaire (Malades provenant du même service) :

Sur 20 cas, 19 positifs.

— 1 négatif.

Soit une proportion de 95 %.

Le cas négatif est celui d'une malade ayant accouché

d'un enfant atteint de pemphigus plantaire, et n'ayant vécu que quelques heures (Clinique obstétricale de M. le Professeur Fabre).

Période tertiaire : gommès, syphilis cérébro-médullaire, névrites, tumeurs. (Services de MM. les Professeurs Teissier, Roque, Nicolas, Paviot.)

11 cas étudiés.
10 positifs.
0 négatif.
1 non hémolyse.

Si nous ne tenons pas compte de la non-hémolyse, dans l'établissement du pourcentage des cas positifs, nous avons une proportion de 100 % de cas positifs.

Période quaternaire : Tabes et P. G. (8 cas provenant des services de MM. Nicolas, Jean Lépine, Mouisset, Barjon.)

7 cas positifs.
1 cas négatif (Tabes et P.G.).
Proportion des cas positifs : 85 %.

En résumé, sur 47 cas de syphilis cliniquement certaine, nous avons obtenu :

43 résultats positifs.
3 — négatifs.
1 non hémolyse.

Ce qui donne une proportion moyenne de 92 % de cas positifs dans les accidents syphilitiques à toutes les périodes.

2° SYPHILIS DOUTEUSE. (Mêmes services. M. Gallavardin).

Sur 65 cas examinés, nous avons obtenu :

28 résultats positifs.
30 — négatifs.
7 non hémolyse.

La comparaison des résultats du Wassermann nous sera utile tout à l'heure, pour l'appréciation de ces réponses.

3° CAS AFFIRMÉS NON SYPHILITIQUES PAR LA CLINIQUE.

Sur 8 cas examinés, un seul fut positif, ce fut celui d'un lupus érythémateux, du service de M. le Professeur Nicolas. Ce résultat sera discuté plus loin.

Valeur relative de la Réaction de Bauer-Stern.

Examinons maintenant les concordances et les discordances des résultats fournis par le Wassermann et le Bauer-Stern, en reproduisant la même division que ci-dessus.

1° SYPHILIS CERTAINE.

Période primaire. Ici, pas de divergences : les résultats concordent parfaitement pour les huit cas examinés.

Le malade qui a présenté une réaction négative au Bauer-Stern, a eu un Wassermann négatif également.

Proportion des concordances = 100 %.

Pour la syphilis primaire donc, la valeur du Bauer est égale à celle du Wassermann.

Période secondaire. Ici, nous relatons deux discordances sur 20 cas :

Ce défaut de concordance porte sur :

- a) Leucoplasie buccale. Psoriasis des membres.
- b) Chancre en février 1910. Adénite sous-angulo-maxillaire. Leucoplasie buccale.

Ces deux cas ont été positifs avec le Bauer-Stern, négatifs avec le Wassermann. La première méthode se rencontre avec la clinique, et les divergences des résultats semblent devoir être en sa faveur, pour le dernier cas surtout :

Proportion des concordances : 90 %.

Période tertiaire. La concordance est encore parfaite ici, puisque nous ne faisons pas entrer maintenant en ligne de compte le cas où le tube témoin n'a pas hémolysé.

Soit 100 % de concordances.

Période quaternaire. Deux discordances sur 8 cas portant sur :

- a) P.G. et Tabes.
- b) P.G. Syphilis connue.

Ici encore, le Wassermann est négatif, le Bauer-Stern positif ; par conséquent le défaut de concordance ne doit pas être imputé au Bauer.

Concordance = 75 %.

2° SYPHILIS DOUTEUSE.

Les divergences sont nombreuses, puisqu'elles sont au nombre de 14 sur 65 cas examinés.

A l'opposé des précédentes, elles se caractérisent dans douze de ces cas, par un résultat négatif donné par la réaction de Bauer-Stern, alors que le Wassermann est positif.

Il en est ainsi pour trois cas de néphrite chronique, sans antécédents, pour des cas de paralysie flasque à début brusque, de signes cavitaires à l'un des sommets, de tabes incipiens, d'anémie et diabète, de crises épileptiformes, de tachycardie paroxystique essentielle, de rétrécissement mitral pur avec lésions cutanées suspectes, de cirrhose avec signe d'Argyll, sans abolition des réflexes. En revanche, dans deux cas de néphrite chronique, le Bauer a été positif, le Wassermann négatif.

Si donc on admet qu'un résultat positif donné par le Wassermann signifie syphilis, il faut reconnaître que la réaction de Bauer-Stern est moins sensible, et qu'elle donne en cas de syphilis douteuse des réponses moins nettes que le Wassermann.

La proportion des concordances, dans ces cas, tombe à 65 %.

3° AFFECTIONS NON SYPHILITIQUES.

Sur 8 cas, deux divergences :

Dans un cas de lèpre, le Wassermann a été positif, le Bauer négatif.

Dans un *lupus érythémateux*, au contraire, le W. a été négatif, le Bauer positif.

Il est certain que le premier résultat est en faveur du Bauer : on sait que la lèpre réagit positivement au Wassermann.

Quant au second, il est en défaveur du Bauer, et paradoxal.

Levaditi et Latapie signalent également un cas de *lupus* positif avec la réaction de Bauer-Stern, dans le compte rendu des séro-diagnostics de la syphilis, effectués à l'Institut Pasteur en 1909.

De même Zumbusch, Hauch et Reinhart.

Comment expliquer ces cas positifs dans le *lupus*, que l'on s'accorde unanimement à considérer comme une manifestation de tuberculose cutanée ?

Faut-il l'interpréter en faveur de la théorie qui tend à rapprocher la syphilis et la tuberculose, ces deux grands fléaux de l'humanité ?

Sans vouloir entrer dans le détail de cette importante question, qu'il nous soit permis de rapprocher ces cas de *lupus* positifs, de la constatation de MM. Nicolas, Favre et Charlet, ayant obtenu 12 fois sur 12 une intradermoréaction à la tuberculine positive chez des syphilitiques avérés.

« On sait, écrit M. Castaigne, qu'il y a des points
« de rapprochement entre la syphilis et la tuberculose,
« qui ont des lésions communes, les mêmes réactions
« morbides, et sont améliorées par la même thérapeu-
« tique. »

Arnozan cite, à ce sujet, les résultats surprenants, obtenus par MM. Fournier, Scarenzio et Asselbergs,

avec les injections sous-cutanées de calomel, dans le traitement du lupus tuberculeux.

N'emploie-t-on pas en effet l'arsenic dans la tuberculose, et n'essaie-t-on pas d'en faire, à l'heure actuelle, le souverain remède de la syphilis, auquel le mercure devrait céder le pas ? L'avenir nous éclairera sur ce point, et nous dira la valeur de l'hectine et de la préparation « 606 » d'Ehrlich.

Nous savons d'autre part, qu'aucune différenciation ne peut être établie histologiquement entre les productions d'origine syphilitique et tuberculeuse : MM. Nicolas et Favre ont, en effet, montré que la cellule géante n'était pas caractéristique de la lésion tuberculeuse, puisqu'on la rencontrait dans les syphilitides tertiaires, cutanées et muqueuses : de même dans le chancre.

Inversement, on peut observer des lésions tuberculeuses, sans cellules géantes.

Aussi, M. le Professeur Nicolas pense-t-il que « la question de la tuberculose est à réviser, et que « nombre d'observations de tuberculose ne sont peut-être que des cas de syphilis méconnue ».

En somme, ce cas de lupus érythémateux, qui a donné une réaction de Bauer positive, nous a paru intéressant à signaler, parce qu'il montre que nous ne tenons pas encore la solution du problème des réactions humorales, et qu'il reste un champ vaste aux chercheurs.

Si nous récapitulons les résultats comparés des deux méthodes que nous avons considérées, nous voyons qu'ils concordent fréquemment :

Syphilis certaine : 42 concordances
4 dissemblances.

Soit une proportion de coïncidences de 91 %.

Syphilis douteuse : 44 concordances
14 dissemblances.

Soit une proportion de 66 %.

Non syphilis.

Proportion de 75 %.

soit, au total, 92 concordances et 20 discordances.

Nous avons vu que toutes les discordances n'étaient pas à la défaveur du Bauer, puisque cette réaction a été positive dans quatre cas de syphilis certaine alors que le Wassermann était négatif. En outre, elle a été négative dans un cas de lèpre où le Wassermann était positif.

Dans les cas de syphilis douteuse, la réaction de Bauer-Stern paraît moins sensible que le Wassermann.

Reste maintenant à étudier la question des non-hémolysés. Nous avons observé huit fois sur 120 le défaut d'hémolyse du tube témoin.

A quoi peut-il être dû ?

1° A l'absence du complément : en effet, nous savons que le complément disparaît du sérum 48 heures après la coagulation, et est détruit par la chaleur. Ce n'est pas cette dernière cause qui peut être invoquée ici, puisque aucun de nos sérums n'a été inactivé.

Mais, ayant recherché la date de la prise du sang, pour chacun de ces huit cas, nous avons trouvé qu'elle

avait été effectuée pour quatre d'entre eux, plus de deux jours avant l'expérience, par le personnel chargé d'envoyer au laboratoire le sérum à étudier.

Le complément avait donc pu être détruit par le vieillissement. Nous vérifiâmes cette hypothèse en ajoutant dans les tubes non hémolysés deux gouttes de sérum de cobaye. L'hémolyse se produisit, ce qui montre que l'absence du complément seule l'empêchait.

Mais, dans les quatre autres cas où l'hémolyse du témoin ne s'était pas produite, nous n'avons pu invoquer la cause du vieillissement, le sérum étant frais. Le complément n'était pas altéré, puisque l'adjonction de sérum de cobaye ne réussit pas davantage à produire l'hémolyse. Le défaut d'hémolyse était dû à une autre cause que la destruction et l'absence du complément.

2° A l'absence d'hémolysines naturelles, ou à la fragilité naturelle de certains sérums.

Les hémolysines peuvent, en effet, faire défaut dans certains sérums. Meirowsky admet même que l'amboccepteur hémolytique fait défaut chez le nourrisson et chez 10 % des adultes. Notre proportion serait moins forte, puisque nous n'avons eu absence d'hémolyse, due au défaut d'hémolysine, que dans 4 cas sur 120, les quatre autres non-hémolyses étant dues à l'absence de complément.

Il serait intéressant de rechercher la cause de l'absence d'hémolysines chez le nourrisson, et de voir à quelle époque elles font apparition dans son sérum. Serait-ce l'alimentation qui lui conférerait le pouvoir

hémolytique pour le mouton ? Il est permis de le supposer.

Toujours est-il que lorsque les hémolysines font défaut, la réaction de Bauer-Stern est impraticable : ces cas, heureusement, sont rares, et ne suffisent pas à faire condamner la méthode.

CHAPITRE IV

OPINIONS DIVERSES SUR LA VALEUR DE LA RÉACTION DE BAUER-STERN. — SES AVANTAGES. — SES INCONVÉ- NIENTS.

Cette méthode a été employée en France et à l'étranger ; nous avons réuni quelques appréciations sur elle.

Meirowsky déclare que son emploi est restreint, puisque les hémolysines font défaut chez les nourrissons et chez 10 % des adultes, proportion qui est plus forte que celle déduite de nos recherches.

Pour Stern, tous les cas de syphilis récente, non traitée, réagissent positivement avec cette méthode : il recommande d'examiner des sérums très frais, et de s'adresser à la réaction de Wassermann, dans les cas où l'hémolyse du témoin ne s'est pas produite.

Fritz Höhne estime que la simplification de la réaction de Wassermann est acquise au détriment de la sûreté des résultats et de la spécificité clinique. Le Wassermann ne saurait être remplacé par aucun des procédés que l'on a tenté de lui substituer. Dans la méthode de Bauer-Stern, en particulier, on a deux inconnues, car la teneur du sang en complément et en hémolysines est variable.

Sabrazès et Eckenstein, Demanche et Ménard, ont employé le procédé de Hecht, qui ne diffère de celui de Bauer-Stern que par l'emploi d'extrait de cœur de

cobaye, comme antigène, à la place d'extrait de foie de fœtus hérédo-spécifique : ils s'en déclarent satisfaits dans la pratique.

Pour MM. Nicolas et Moutot, la valeur absolue d'une réaction de Bauer-Stern positive est égale à celle du Wassermann, ce qui est tout à fait logique.

Enfin MM. Levaditi et Latapie ont utilisé la réaction de Bauer-Stern à l'Institut Pasteur et n'ont été contraints que rarement de s'adresser au Wassermann, dans les cas d'insuffisance de la première méthode. La statistique qu'ils publient dans la *Presse médicale* du 16 avril 1910 est basée sur des séro-diagnostic par le Bauer. Ils estiment qu'elle fournit des résultats très satisfaisants.

En résumé, récapitulons les avantages que l'on peut retirer de l'emploi de cette méthode, et aussi les critiques que l'on peut lui adresser. Offre-t-elle suffisamment de garanties au clinicien qui l'utilise ?

D'après nos statistiques, nous avons trouvé la réaction de Bauer-Stern positive 43 fois sur 46, dans les accidents syphilitiques à toutes les périodes, soit une proportion de 92 %. Cette proportion est égale à celle du Wassermann, et constitue un gros argument en faveur de la méthode.

Il ressort, de la comparaison avec le Wassermann, que les cas de syphilis douteuse, latente sont moins facilement décelés par le Bauer. Nous concluons donc à une sensibilité moindre de ce procédé, dans les cas où la syphilis ne saurait être affirmée cliniquement, mais est soupçonnée.

Enfin, dans les cas de non-syphilis, la valeur du Bauer est encore égale à celle du Wassermann.

Avantages. — Le premier est la simplicité de la réaction. Le principe en est le même que celui du Wassermann, mais la technique en est plus facile, moins compliquée, par suite rend moins probables les erreurs dues à la manipulation. De plus, les animaux de laboratoire, lapin et cobayes, deviennent inutiles.

En second lieu, la lecture des résultats est incontestablement plus aisée que dans le Wassermann. Les résultats douteux sont peu fréquents : il arrive rarement que l'on hésite, car grâce au peu de substances qui sont introduites dans les tubes, il ne se forme pas de louches qui peuvent en imposer pour l'absence d'hémolyse, et rendre perplexe l'expérimentateur, lors de l'interprétation des réponses.

Par suite, cette méthode peut être employée par les praticiens éloignés des laboratoires, comme le remarquent MM. Garin et Laurent. Il suffit, en effet, de disposer d'une étuve réglée à 37°. La réaction de Bauer devient ainsi presque aussi facile à exécuter qu'une culture de fausses membranes, indispensable en cas d'angine blanche.

Inconvénients. — Le plus grave reproche que l'on puisse faire à la méthode est le défaut de titrage de l'ambocepteur et du complément.

De telle sorte, qu'en commençant la réaction, on ignore si le sérum examiné contient bien l'ambocepteur hémolytique et le complément.

Nous avons vu que, dans la pratique, les hémoly-

sines ne font défaut que dans 3 cas sur 100 environ, proportion minime, somme toute.

De plus, le complément manque rarement si l'on s'adresse à des sérums frais.

Mais, cette présence obligatoire du complément dans le liquide à examiner rend impossible l'examen des humeurs autres que le sérum, telles que liquide céphalo-rachidien, les urines, liquide d'hydrocèle, d'ascite, de pleurésie, qui ne contiennent pas de complément. De plus, ces liquides d'hydrocèle, de pleurésie et d'ascite, qu'utilise le Wassermann après les avoir chauffés à 56°, coagulent dans les tubes du Bauer, qui les emploie sans préparation préliminaire. C'est bien le complément qui fait défaut dans liquide céphalo-rachidien, et non les substances hémolytiques naturelles, puisque l'hémolyse qui ne se produisait pas lorsque le liquide céphalo-rachidien et les hématies de mouton étaient en présence, s'effectuait après l'adjonction de sérum de cobaye, apportant le complément.

Nous avons renouvelé cet essai par curiosité, à plusieurs reprises, et chaque fois l'hémolyse a été réalisée dans le tube témoin. Il va sans dire que nous n'avons pas tenu compte de ces résultats dans notre statistique, puisqu'ils ont été obtenus grâce à une modification du procédé que nous étudions; ils démontrent que l'examen du liquide céphalo-rachidien et des urines est impossible par la réaction de Bauer-Stern.

Lorsqu'on se sert de sérum frais, contenant des hémolysines, la réaction peut donc s'effectuer, mais il nous manque un élément important d'appréciation : c'est le titrage du complément et de l'ambocepteur.

Dans la méthode de Wassermann, en effet, tous les réactifs sont dosés, et la réaction est précise. Dans le Bauer-Stern, au contraire, nous avons deux inconnues, suivant l'expression de Fritz Hoehne. Et même en admettant la présence de ces deux éléments nécessaires, nous ne sommes pas renseignés sur leurs quantités respectives.

C'est là, évidemment, le point faible de la méthode : ce défaut de titrage de l'ambocepteur hémolytique et du complément. Il compense les avantages sérieux que procurent à l'expérimentateur la facilité d'exécution et de lecture et la valeur certaine des résultats qu'elle lui fournit.

Note. — Dans une récente communication à la Société de Biologie (séance du 29 octobre 1910. Compte rendu du 4 nov. 1910), MM. Hallion et Bauer reviennent sur l'inconvénient que présente le non-titrage du pouvoir hémolytique naturel du sérum étudié, et proposent de déterminer pour chaque sérum la concentration d'une suspension de globules juste assez pauvre pour permettre l'hémolyse totale en une heure. Ils emploient alors une suspension encore plus faible, de façon à éviter l'absence d'hémolyse dans un sérum non syphilitique à pouvoir hémolytique faible, et inversement, l'hémolyse dans un sérum syphilitique à pouvoir hémolytique intense.

Ainsi modifiée, la réaction de Bauer-Stern est aussi rigoureusement scientifique que la réaction de Wassermann, en ce qui concerne le pouvoir hémolytique.

CONCLUSIONS

I. La réaction de Bauer-Stern est un des procédés de simplification de la réaction de Wassermann. Basée sur le même principe, employant les mêmes éléments, elle en emprunte deux au sérum à examiner : l'ambocepteur hémolytique et le complément.

II. Sa valeur, dans les cas de syphilis cliniquement certaine, est égale à celle du Wassermann :

Proportion des cas positifs : 92 %.

Dans les cas de non-syphilis, elle doit être mise sur le même pied que le Wassermann.

Sa sensibilité est moindre dans les cas de syphilis douteuse et latente : sur 65 cas, le Bauer-Stern a été 12 fois négatif, alors que le Wassermann était positif.

III. La réaction de Bauer-Stern est facile à réaliser par le praticien. Elle donne très rarement des résultats douteux.

IV. Par contre, elle comporte deux inconnues, puisque le complément et l'ambocepteur ne sont pas titrés, et peuvent manquer dans le sérum.

Les hémolysines font défaut dans 3 % des cas.

Le complément disparaît du sérum après 48 heures, aussi devra-t-on utiliser du sérum frais.

V. La réaction de Bauer-Stern n'est pas applicable au liquide céphalo-rachidien, ni aux urines, par suite du défaut de complément dans ces humeurs.

VI. En somme, cette réaction peut être employée

avantageusement dans la pratique, comme nous le montrent les statistiques comparées, malgré ses inconvénients.

Si le résultat est positif : il faut conclure à la syphilis, avec les réserves que comporte l'interprétation du Wassermann.

Si le résultat est négatif : il y a de grandes chances pour que le sérum examiné ne soit pas syphilitique : on n'a pas le droit, néanmoins, d'exclure cette infection. Il en est de même, d'ailleurs, avec la réaction de Wassermann.

Si l'hémolyse ne se produit pas : on peut ajouter dans les tubes du sérum de cobaye, et si les hématies ne sont pas détruites après 30 minutes, il faut faire un Wassermann.

Le Président de la thèse,

VU :

J. NICOLAS.

Le doyen,

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 17 novembre 1910.

Le recteur Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

ARNÓZAN. *Précis de thérapeutique*, t. I, p. 376.

BAR et DAUNAY :

a) Recherches sur le séro-diagnostic de la syphilis chez la femme enceinte, la nourrice et le nouveau-né. *Soc. d'obstétrique de France*, octobre 1908.

b) Valeur de la réaction de Wassermann au point de vue du diagnostic de la syphilis latente chez le nouveau-né. *Soc. de biol.*, 1908, n° 22.

BAUER (J.). Zur Methodik des serologischen Luesnachweises. *Deuts. Med. Woch.*, 1908, n° 16.

BAUER. Simplification de la technique du séro-diagnostic de la syphilis. *Semaine méd.*, 2 sept. 1908.

BAUER et MEIER. Zur Technik und klinischen Bedeutung der Wassermannschen Reaktion. *Wien. klin. Woch.*, 1908, n° 51.

BEAUSSART. *Le séro-diagnostic de la syphilis*. Thèse de Paris, 1908-1909.

BERGMANN et KEUTHE. Die Hemmung der Hæmolyse durch inaktivierte menschliche Seren. *Zeits. für experim. Path. und Therap.*, 1906, Band 3, Heft 2.

BLASCHKO. Die Bedeutung der Serodiagnostik für die Pathologie und Therapie der Syphilis. *Berlin. klin. Woch.*, 17 déc. 1908, n° 51.

BLASCHKO. Discussion sur la valeur de la réaction de Wassermann. *Soc. de Méd. Berlin.*, juin 1910.

BORDET :

a) Les sérums hémolytiques. *Ann. Inst. Past.*, 1900, n° 5.

b) Les propriétés des anti-sensibilisatrices et théories chimiques de l'immunité. *Ann. Inst. Past.*, 1904, n° 10.

c) Méthode de mise en évidence des sensibilisatrices et ses applications récentes. *Acad. Royale de Méd. de Belgique*, 26 mai 1906.

BORDET et GAY. Relations des sensibilisatrices et de l'alexine. *Ann. Inst. Past.*, 1906, n° 6.

BORDET et GENGOU. Existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums anti-microbiens. *Ann. Inst. Past.*, mai 1901, n° 5.

BRÜCK. Zur biologischen Diagnose von Infektionskrankheiten. *Deuts. Med. Woch.*, 1906, n° 24.

BRÜCK et STERN. Die Wassermann-Neisser Brucksche Reaktion bei Syphilis. *Deuts. Med. Woch.*, 1908, n°s 10 et 12.

CALMETTE. Méthode de Noguchi, dans le séro-diagnostic de la syphilis. *Presse Méd.*, 1906, n° 26.

CASTAIGNE. Chronique du *Journ. Méd. français*, 15 avril 1910.

CERNOVODEANU (M^{lle}) et Henri. Différence entre le sérum chauffé à 56° et le sérum normal. *Soc. biol.*, 20 mai 1905.

CITRON :

a) Die Serodiagnostik der Syphilis. *Berl. klin. Woch.*, 1907, n° 43.

b) Die Bedeutung der modernen Syphilisforschung für die Bekämpfung der Syphilis. *Berl. klin. Woch.*, 1908, n° 11.

c) Discussion à la Société de Médecine berlinoise en juin 1910, sur la valeur du Wassermann.

CITRON et REICHER. Augmentation du pouvoir lipolytique du sérum des syphilitiques. *Berl. klin. Woch.*, 1908, n° 30. *Sem. Méd.*, 15 juillet 1908, n° 29, p. 347.

CIVATTE. Le séro-diagnostic de la Syphilis: *Ann. Dermat. et Syphiligr.*, 1908, p. 370.

COURMONT (P.). *Précis de Pathologie générale.*

DELILLE (Armand) :

a) Notions générales sur les antigènes, les anticorps et le mécanisme de l'immunité. *Œuvre Médico-chirurgicale*, n° 55.

b) Réaction de Wassermann dans le liquide céphalo-rachidien des paralysies générales. *Soc. méd. Hôpit.*, 1907, n° 37.

ELIAS, NEUBAUER, PORGES et SALOMON. Ueber die Spezificität der Wassermannschen Reaktion. *Wiener klin. Woch.*, 1908, n° 18.

ELIAS, NEUBAUER, PORGES et SALOMON. Theoretisches über die Serumreaktion auf Syphilis. *Berl. klin. Wochen.*, 1908, n° 21.

FISCHER. Die Bewertung der Wassermannschen Reaktion für die Frühdiagnose und die Therapie. *Med. klin.*, 1909, n° 5.

FOIX. Nouveau procédé de séro-diagnostic de la Syphilis. *Soc. Biol.*, 1^{er} juillet 1909.

FORNET. Technique des divers procédés employés pour le séro-diagnostic de la Syphilis. *Sem. Méd.*, 6 mai 1908, n° 19, p. 227.

FRIEDBERGER et MORESCHI. Ueber die Antiamboceptoren gegen die komplementophile Gruppe des Amboceptors. *Wien. klin. Woch.*, 1906, n° 31.

FREUDENBENG. Discussion à la *Société de Médecine Berlinoise*, juin 1910.

GALASESCO et BRÜCKNER. Réaction de Hecht, simplification du procédé de Wassermann. *Soc. Biol.*, 1909, p. 988.

GASTON et GIRAULT. Diagnostic de la Syphilis. In *Actualités médicales*, 1910.

GAUCHER (Professeur). *Préface* de l'ouvrage de Joltrain : *Nouvelles méthodes de séro-diagnostic*.

GAY. *Déviatiou de l'Alexine dans l'hémolyse*.

GARIN et LAURENT. Valeur comparée des réactions de Wassermann, Bauer, Latapie, Porges-Meier. *Journal de physiologie générale*, 14 juillet 1910.

GENGOU. L'alexine dans les sérums normaux. *Ann. Inst. Past.*, 1901, nos 1 et 4.

GUILMAIN. *Valeur clinique de la réaction de Porges-Meier*. Thèse de Lyon, 1910-1911.

HALLION :

a) Notions générales sur les anticorps. *Presse médicale*, 1906, n° 78.

b) Spécificité des anticorps, sensibilisatrices, alexine. *Pr. Médic.*, 1906, n° 82.

c) La déviation du complément. *Pr. médic.*, avril 1908, n° 36.

HECHT :

a) Une simplification de la méthode de fixation du complément. *Wien. klin. Woch.*, 10 déc. 1908, p. 1742.

b) Simplification de la méthode de Wassermann. *Wien. klin. Woch.*, 1^{er} mars 1909.

HOEHNE. Ueber die verschiedenen Modifikationen der Wassermann'schen Reaktion. *Berl. klin. Woch.*, 21 février 1910.

HUTEAU. *La réaction de Wassermann*. Th. Lyon, 1909-1910.

ISCOVESCO. Les lipoides. *Pr. médic.*, juillet-août, 1910.

JOLTRAIN. *Nouvelles méthodes de séro-diagnostic*. Libr. Maloine, 1910.

JOUSSET et PARASKEVOPOULOS. Variabilité du complément, causes d'erreur dans le diagnostic par la réaction de fixation. *Soc. biol.*, juillet 1909.

KÖNIG. Ueber die Hechtsche Modifikation der Wassermann'schen Sero-reaktion. *Wien. klin. Woch.*, p. 1472, Band XXI.

LANDSTEINER, MÜLLER et PÖTZL. Zur Frage der Komplement bildungsreaktion bei Syphilis. *Wien. klin. Woch.*, 1907, n° 50.

LEDERMANN, LESSER, MICHAELIS, NEISSER, RISS. Discussion. *Soc. de Méd. Berlin.*, juin 1910.

LEVADITI. Séro-diagnostic de la syphilis. *Pr. Méd.*, 1907, n° 41.

LEVADITI et LATAPIE. Le séro-diagnostic de la syphilis à l'Institut Pasteur en 1909. *Pr. Méd.*, 16 août 1910.

LEVADITI et MARIE. Action du liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux sur le virus syphilitique. *Soc. Biol.*, 11 mai 1907.

LEVADITI et ROCHÉ. *La syphilis*. Libr. Masson, 1909.

LEVADITI et YAMANOUCI. Le séro-diagnostic de la syphilis et de la paralysie générale. *Soc. Biol.*, 1908, n° 1.

LEVADITI. Le diagnostic microbiologique et sérologique de la syphilis. *Ann. de Dermatol. et Syphiligraphie*, p. 259.

LAURENT et GARIN. Valeur comparée des réactions de Wassermann, Bauer-Latapie, Porges-Meier. *Journal de Physiologie générale*, 15 juillet 1910. *Lyon Méd.*, 14 août 1910.

MAURIAC. *Le séro-diagnostic de la syphilis*. Thèse de Bordeaux, 1909-1910.

MEIROWSKY :

a) Valeur de la réaction de Bauer. *Berl. klin. Woch.*, janvier 1909.

b) Modification de la réaction de Wassermann par Stern. *Berl. klin. Woch.*, juillet 1909.

MÉNARD et DEMANCHE. Le procédé de Hecht. *Sem. Méd.*, 4 mai 1910.

NICOLAS (Professeur). Le séro-diagnostic de la syphilis. *Clinique des maladies cutanées et syphilitiques de Lyon*, 27 janvier 1910.

NICOLAS et FAVRE. Cellules géantes et follicules dans les syphilitides tertiaires cutanées et muqueuses. *Prov. Méd.*, 21 déc. 1907.

NICOLAS et FAVRE. Contribution à l'histologie pathologique des syphilides tertiaires cutanées. *Ann. des Mal. vénér.*, juin 1907.

NICOLAS. Follicule de Köster et formations histologiques tuberculoïdes dans la syphilis (in *Festbuch professeur Teissier*, Lyon, 1910).

NICOLAS et MOUTOT. Revue critique des nouveaux moyens de diagnostic pratique de la syphilis. *Journ. Méd. français*, 15 avril 1910.

NICOLAS, FAVRE, CHARLET :

a) L'intra-dermoréaction à la tuberculine, chez les syphilitiques. *Lyon Méd.*, 19 juin 1910.

b) Résultats obtenus par la cuti-réaction à la tuberculine chez les syphilitiques. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 mars 1910.

NICOLAS (Professeur). Traitement des maladies vénériennes. *Bibl. de thérap. Gilbert et Carnot*, t. XXV, p. 478.

NOGUCHI. Nouvelle méthode de séro-diagnostic de la syphilis. *Munch. med. Woch.*, 1909.

PASINI. Ricerche comparative fra i diversi metodi di sierodiagnosi propositi per la sifilide. *L'Ospedale Maggiore di Milano*, 1909, n° 5.

PEIFFERT. *Le séro-diagnostic de la syphilis*. Thèse de Lille, 1908-1909.

PORGES et MEIER. Ueber die Rolle der Lipoïde bei der Wassermann'schen Reaktion. *Berlin. klin. Woch.*, 13 avril 1908.

ROLLE. La réaction de Wassermann est-elle spécifique ? *Correspondenz. Blatt. für Schweizer Aerzte*, 15 janvier 1909.

SABRAZÈS et ECKENSTEIN. Valeur de la réaction de Hecht. *Sem. méd.*, 11 mai 1910. *Lancet*, 22 janvier 1910.

SACHS. Modifications du sérum par le chauffage. *Sem. méd.*, 1908, n° 26.

SACHS et ALTMANN. Ueber die Wirkung des Olemsausen Natrons beider Wassermannsche Reaktion. *Berl. klin. Woch.*, 1908, n° 10.

STERN (G.). Zur Technik der Serodiagnostik der Syphilis. *Berl. klin. Woch.*, 1908, n° 32.

STERN. Valeur de la réaction de Bauer. *Berl. klin. Woch.*, janv. 1910.

STERN (M.). Ein Vereinfachung und Vereinerung der Serodiagnostischen Sero-Reaktion bei Syphilis. *Zeitschrift für Immunitätsforschung*, 1909, t. I, fasc. 3.

TSCHERNOGUBOW :

a) Méthode simple de séro-diagnostic dans la syphilis. *Berl. klin. Woch.*, nov. 1908.

b) Ein vereinfachtes Verfahren der Serum-diagnose bei Syphilis. *Deut. med. Woch.*, nov. 1909.

WASSERMANN, NEISSER et BRÜCK. Eine sero-diagnostik Reaction bei Syphilis. *Deut. med. Woch.*, 1906, n° 19, p. 745.

WASSERMANN. Ueber die Serodiagnostik der Syphilis und ihre praktische Bedeutung für die Medizin. *Wien. klin. Woch.*, 1908, n° 21, p. 745.

ZUMBUSCH. Ein Fall von Lupus erythematoïdes disseminatus mit positiver Wassermann'schen Syphilisreaktion. *Wien. klin. Woch.*, 14 avril 1910, p. 550.



MACON, PROTAT FRÈRES, IMPRIMEURS